



Kocaeli Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu
23.12.2022
Arş. Gör. Dr. Zeynep Aydoğdu



Olgu

- 3 yaş 3 ay, erkek
- Kusma, ishal
- 7 aydır olan günde 3-4 defa olan kusma ve ishal nedeniyle dış merkezde yapılan değerlendirilmesinde Na:114 meq/L, K:5.5 meq/L ölçülmesi üzerine tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş

- Miadında, 2300 gr doğmuş.
- YDYBÜ yatışı yok.
- 3 kez ishal ve kusma nedeniyle hastane yatışı var.
- Aşıları takvimle uyumlu.
- Desteksiz oturma 6. ayında, yürüme 12. ayında olmuş.

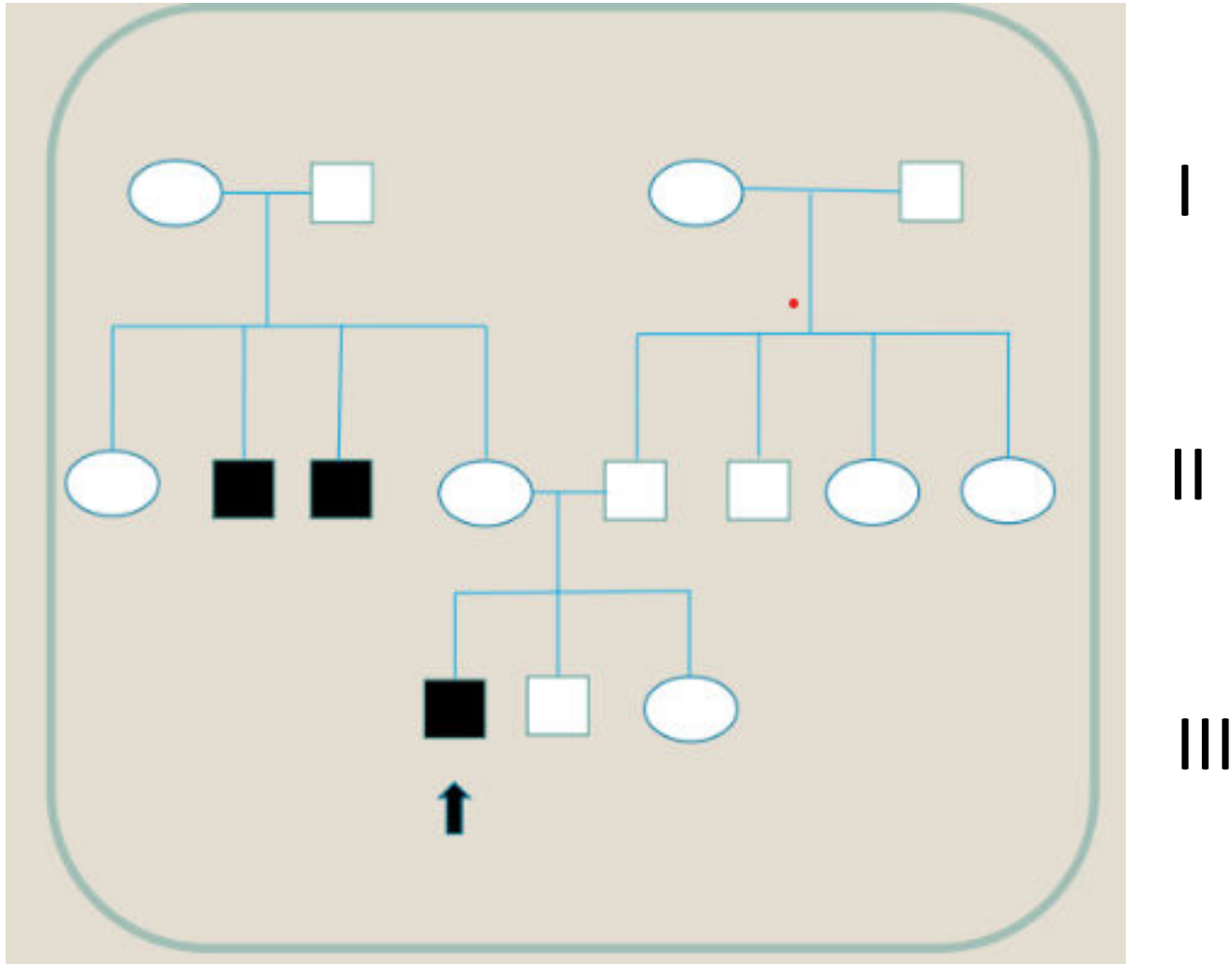
Soygeçmiş

Anne ve baba arasında akrabalık yok.

- 1.çocuk 14 yaş, erkek, ss
- 2.çocuk 10 yaş, kız, ss
- 3.çocuk hastamız

-2 dayısı süt çocukluğu döneminde kusma atakları sonrasında hayatlarını kaybetmiş.

Pedigri



Antropometrik Değerlendirme

3 yaş 3 ay

- Ağırlık:15 kg
- 52 p (0,07 SDS)
- Boy: 95,7 cm
 - 40p (-0,25 SDS)
 - BMI:16,4 kg/m²
- 62 p (0,30 SDS)

Başvuru Vitalleri

- Ateş: 37,5 C
- Nabız: 127/dk
- TA: 85/55 mmHg
- SS: 22/dk

Fizik Muayene

- Genel durum düşük.
- Ciltte yaygın hiperpigmentasyon mevcut.
- İskelet yapısı doğal.
- Dismorfik bulgular yok.
- Puberte muayenesi Tanner evre 1
- Ürogenital sistem doğal.
- Diğer sistem muayeneleri doğal.

Klinik özet

- 3 yaş 3 ay, erkek
- 7 aydır kusma, ishal
- Hiponatremi, hiperkalemi
- Ciltte yaygın hiperpigmentasyon mevcut.
- 2 dayı süt çocukluğu döneminde kusma atakları sonrasında hayatlarını kaybetmiş.

Ön tanılarınız nedir?
Hangi tetkikleri planlayalım?



Klinik izlem-1

- Hastaya dış merkezde adrenal yetmezlik tanısıyla hidrokortizon ve fludrokortizon tedavileri başlanmıştı.

Laboratuvar Bulguları:

- Kan şekeri – 72 mg/dL (70-106)
- Sodyum – 130 meq/L (136-145)
- Potasyum – 4,43 meq/L (3,5-5,1)
- Klor – 115 meq/L (98-107)
- Kalsiyum – 8,9 mg/dL (8,6-10,6)
- Fosfor – 3 mg/dL (2,5-4,5)
- Kortizol – 3,23 ug/dL (3-21)
- ACTH – >1250 pg/mL (0-45)
- 17 OHP – 0,35 ng/ml (0,03-2,82)
- Androstenedion – <0,3 ng/mL (8-50)
- DEA-SO4 – <0,3 ug/dl(5-57)
- Aldosteron – < 3,7 ng/dL (<40)
- Renin – 168 ng/L (5,3-99,1)
- PRA – 18, 27 ng/ml/saat (1,5-3,5)

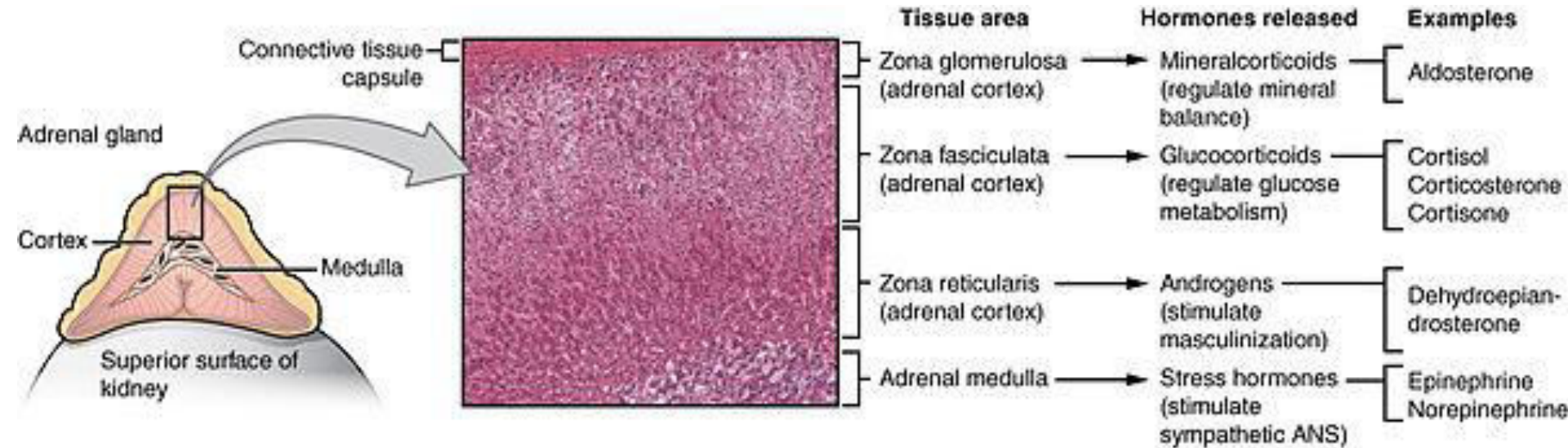
Klinik İzlem-2

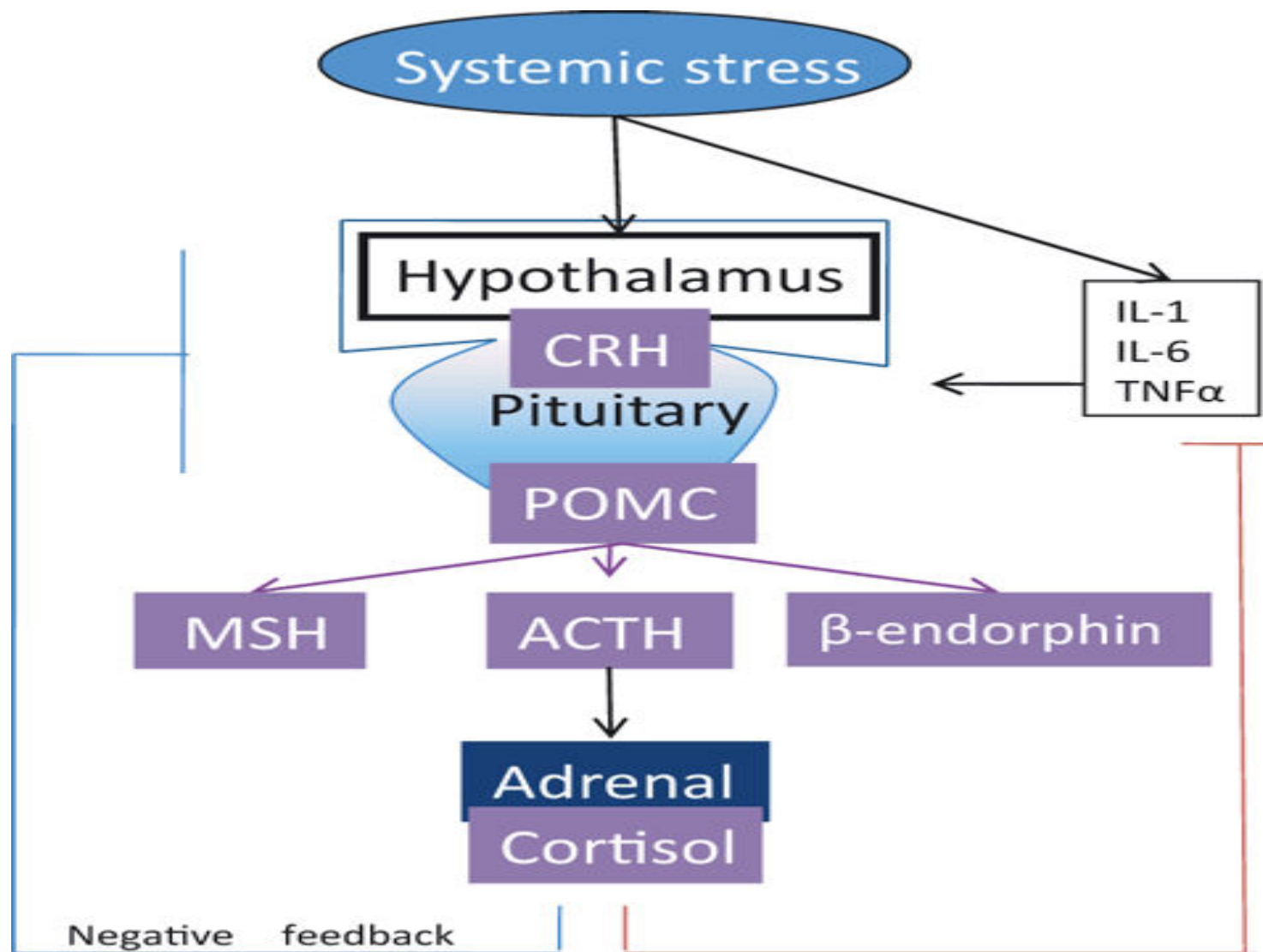
- 100 mg/m² dozunda iv hidrokortizon başlandı.

-hidrokortizon 15 mg/m²/gün

-fludrokortizon 0,1 mg/gün

Adrenal Bez





Adrenal Yetmezlik

- Adrenal korteks hormonlarının yetersiz sentez ve salınımıdır.
- Zamanında tedavi edilmezse ciddi morbidite ve mortalitesi olan nadir bir durumdur.

-Primer adrenal yetmezlik

-Sekonder adrenal yetmezlik

Tablo 10.3.6 Adrenal yetersizlikte belirti, bulgu ve biyokimyasal özellikler

Kronik	Akut ve kronik	Akut (Adrenal kriz)
<ul style="list-style-type: none">• Hiperpigmentasyon• Kuşku genitya• Yetersiz tartı alımı• Baş dönmesi• Sık enfeksiyon• Pubik, aksiller kıllanmada azalma• İshal• Uzamış sarılık• Respiratuar distres	<ul style="list-style-type: none">• Anoreksi ve halsizlik• Apati ve konfüzyon• Bulantı, kusma, tuz açlığı• Postural hipotansiyon• Hipoglisemi• Hiponatremi• Hiperpotasemi• Taşikardi• Hipovolemi	<ul style="list-style-type: none">• Karın ağrısı• Sırt ağrısı• Ekstremitte ağrısı• Ateş• Şok

İstanbul Medikal Yayıncılık, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet (2021)

Tablo 10.3.1 Primer adrenal yetersizlik nedenleri

Adrenal hipoplazi

X'e bağı konjenital adrenal hipoplazi (*DAX1* eksikliği, *NROB1*)

SF1 eksikliği (*NR5A1*)

IMAGe sendromu (*CDKN1C* ve *POLE1*)

MIRAGE sendromu (*SAMD9*)

SERKAL sendromu (*WNT4*)

Idiyopatik

Allevi glukokortikoid eksikliği ve benzeri durumlar (ACTH direnci)

MC2R (tip 1) ve *MRAP* (tip 2)

Nonklasik *STAR* ve nonklasik *CYP11A1*

NNT, *TXNRD2*, *MCM4*, *AAAS*, *SGPL1*

Konjenital adrenal hiperplazi

21-hidroksilaz eksikliği (*CYP21A2*)

11 β -hidroksilaz eksikliği (*CYP11B1*)

3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği (*HSD3B2*)

17 α -hidroksilaz eksikliği/17,20 liyaz (*CYP17A1*)

P450 oksidoreduktaz (*POR*)

STAR, P450scc eksiklikleri (*STAR*, *CYP11A1*)

Otoimmün adrenalit

Otoimmün poliglanduler sendrom tip 1 (*APECED*) (*AIRE*)

Otoimmün poliglanduler sendrom tip 2.

İzole Addison hastalığı

Metabolik nedenler

Adrenolökodistrofi/adrenomyelonöropati (*ABCD1*)

Neonatal adrenolökodistrofi

Smith-Lemli-Opitz sendromu (*DHC7*)

Wolman hastalığı (*LIPA*)

Mitokondriyal nedenler

Aldosteron sentez ve etki bozuklukları

Aldosteron sentaz (*CYP11B2*)

Mineralokortikoid direnci (psödohipoaldosteronizm tip 1) (*MR*, *NR3C2*)

Diğer nedenler

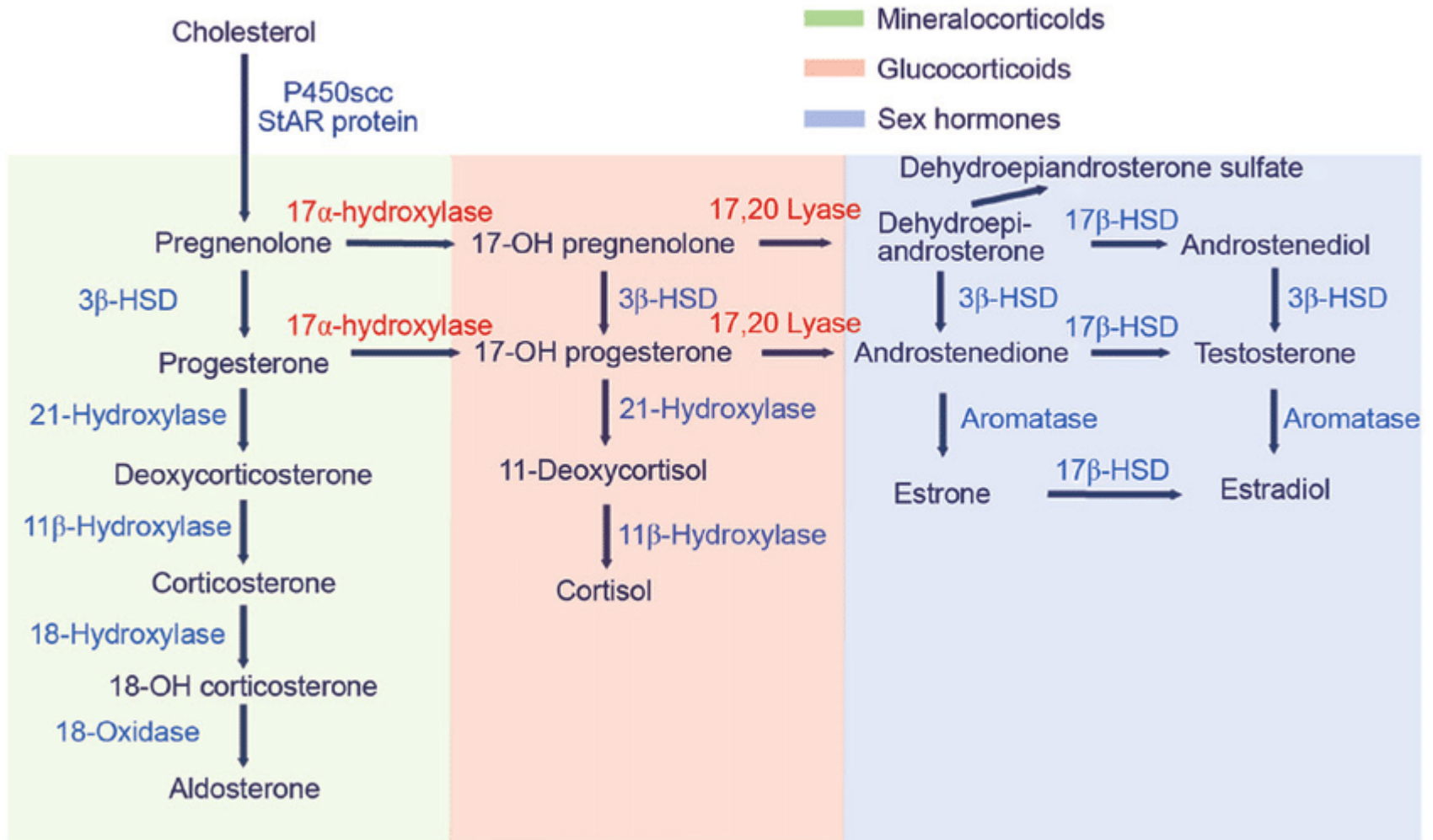
Enfeksiyonlar (Tuberküloz, mantar enfeksiyonları, bakteriyel sepsis, HIV ilişkili)

Adrenal kanama (meningokok enfeksiyonu ilişkili, travma, idiyopatik)

İnfiltratif (metastaz, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz)

İlaçlar

Adrenal steroidogenesis pathway



Primer Adrenal Yetmezlikte Tanı-1

- Sabah 08.00'da alınan
 - Plazma kortizol düşük (<5 ug/dl, <138 nmol/L)
 - Plazma ACTH yüksek (normal değerinin 2 katından yüksek veya > 100 pg/ml)

*Plazma ACTH > 300 pg/ml, plazma kortizol normal olsa yine tanıyı destekler.

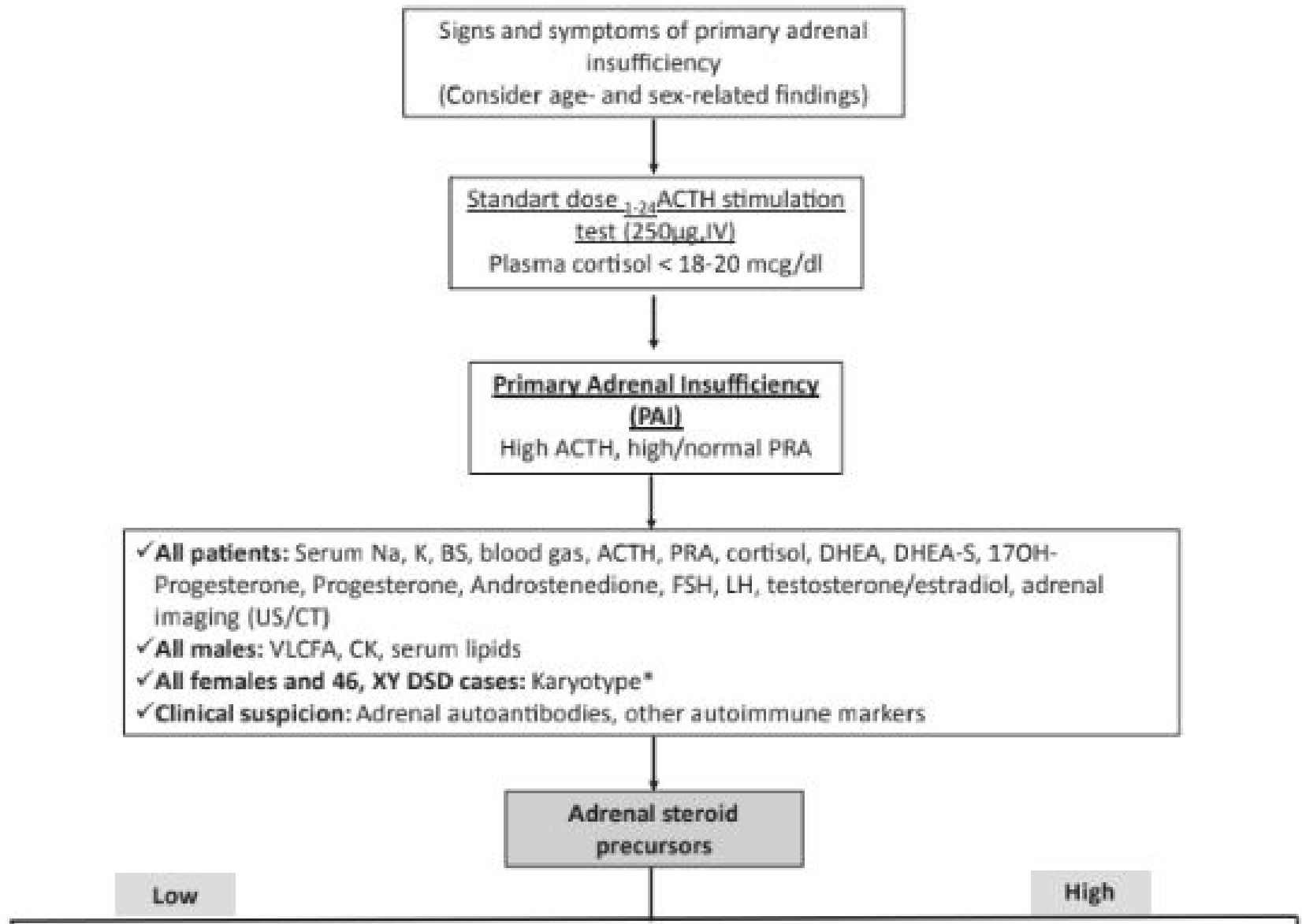
Primer Adrenal Yetmezlikte Tanı-2

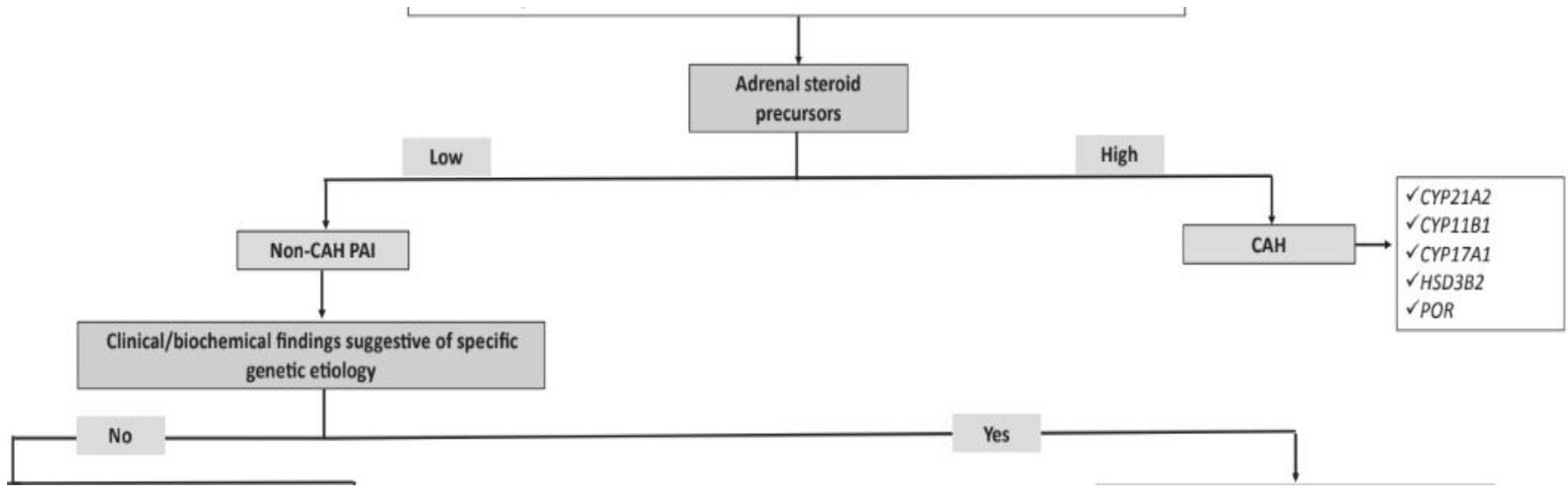
- Herhangi bir zamanda alınan serum kortizol $>18-20$ ug/dl ($>500-550$ nmol/L) adrenal yetmezlik olma ihtimali düşük.
- 2 yaş altında HPA aksı ve sirkadyen ritim henüz olgunlaşmadığından sabah alınan örnek tanısal süreçte anlamlı değildir.
- Klinik şüphe varsa kortizol $5-15$ ug/dl arasında ise altın standart test, ACTH testi yapılır.

Primer Adrenal Yetmezlikte Tanı-3

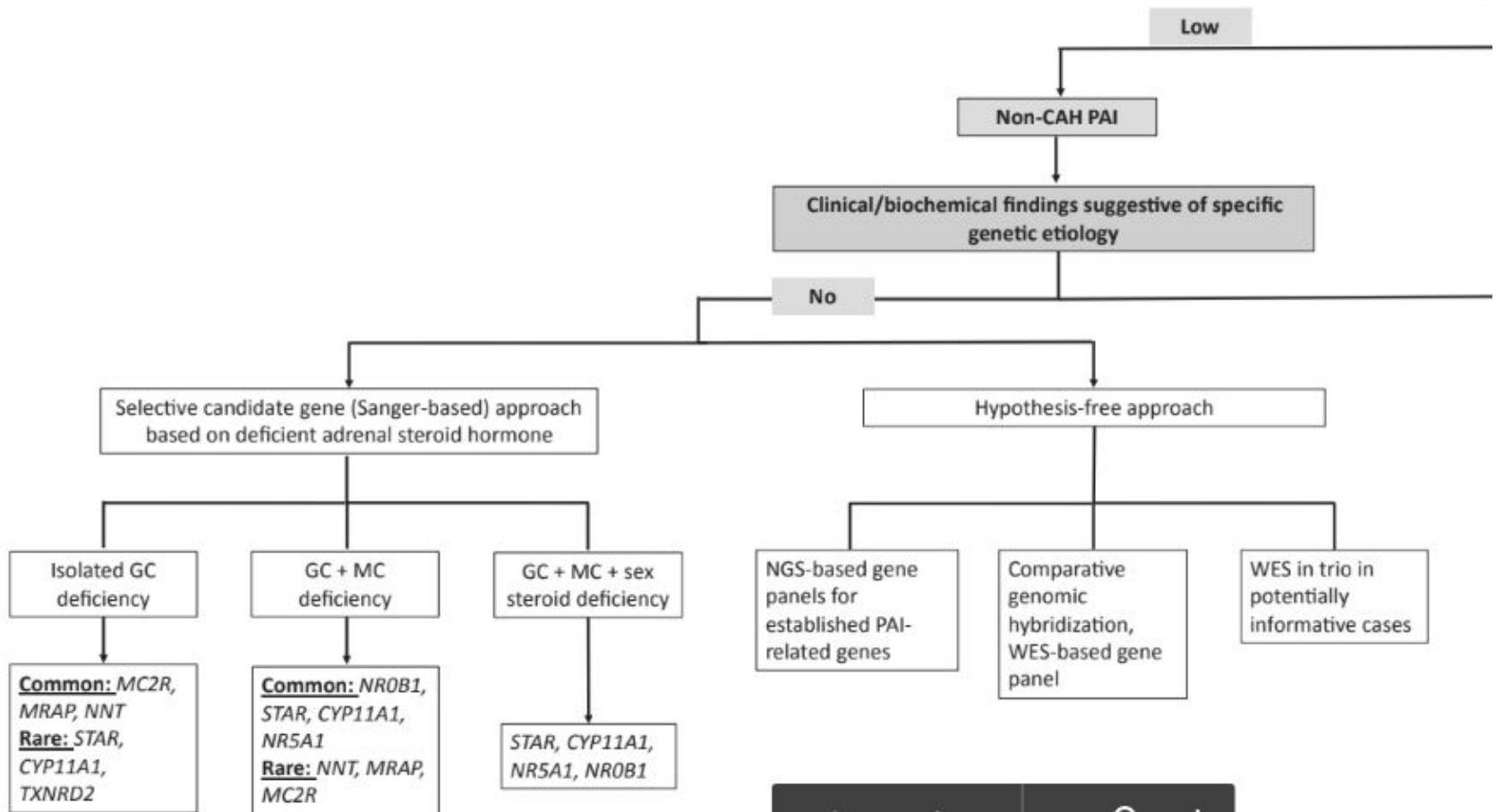
- Mineralokortikoid eksikliği şüphesinde
 - Plazma renin yüksekliği
 - Plazma renin aktivitesi (PRA) yüksekliği

*Serum elektrolitleri bozulmadan da bu hormonlar yüksek olabilir.

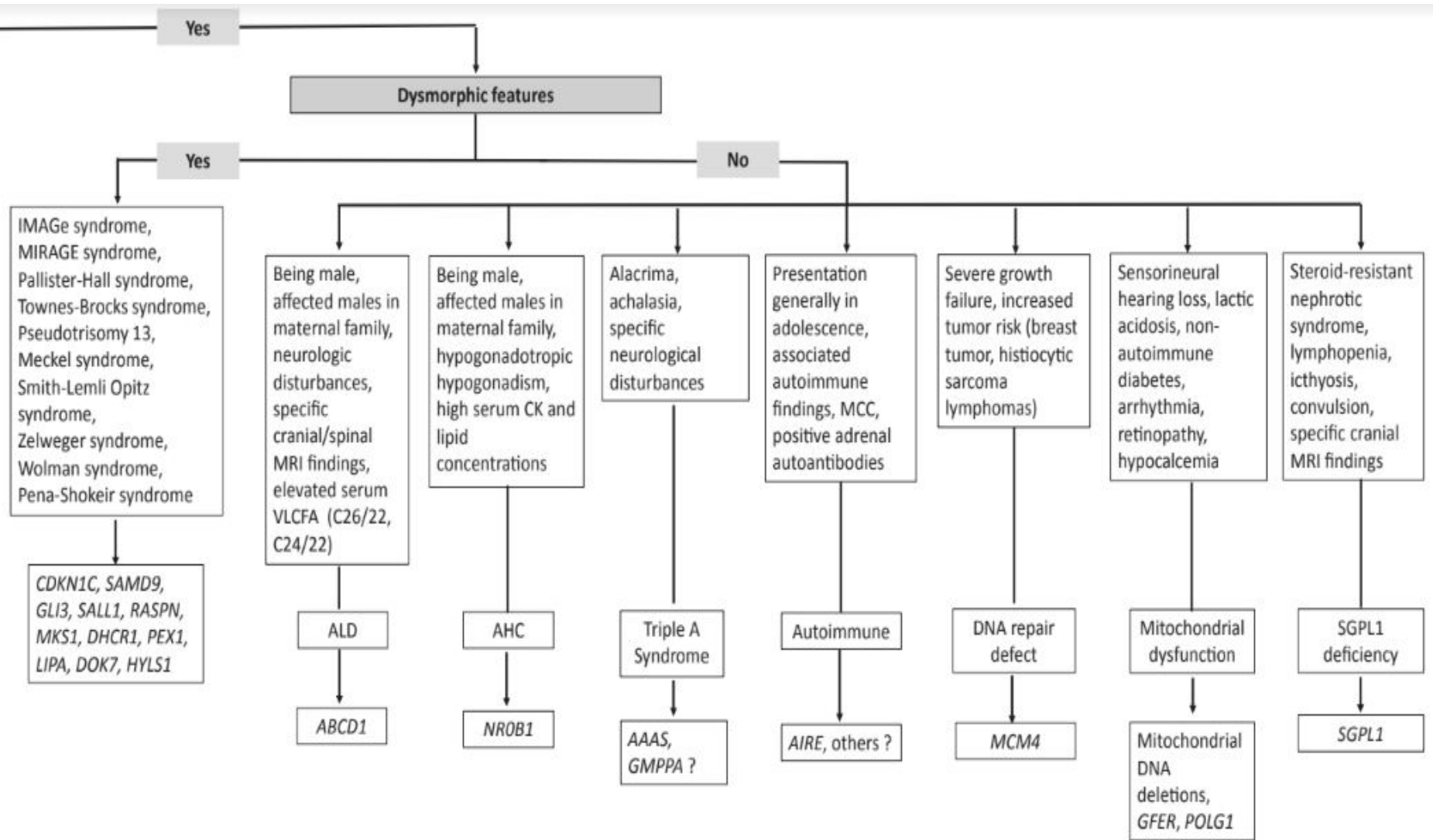




Kirkgoz T., Guran T. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolizma (2018)



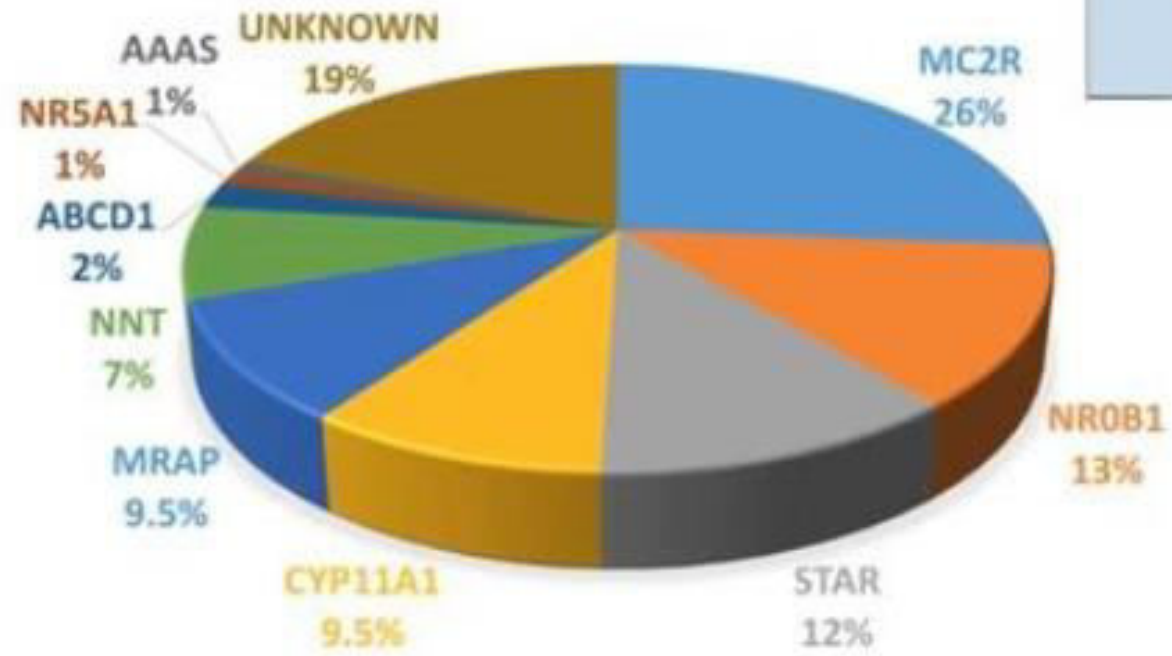
Kirkgoz T., Guran T. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolizma (2018)



Kirkgoz T., Guran T. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolizma (2018)



Türkiye’de KAH-dışı Primer Adrenal Yetmezlik



KAH ve KAH-dışı primer AY ayırıcı tanısı

- Primer AY tanısı koyduktan sonra temel steroid ara ürünlerinin ölçümü (17 OH-P, progesteron, androstenedion, DHEA, DHEA-S) önemlidir.
- Gonadotropin ölçümleri (puberte veya minipubertede)
- KAH-dışı primer AY'de erkek olgularda DAX-1 eksikliği ve ALD mutlaka akla gelmelidir.
- Adrenal görüntüleme (teknik zorluklar)

Adrenal disgenezi/hipoplazi

- Adrenal bez gelişiminde anahtar rol oynayan iki önemli nükleer reseptör 'steroidogenezik faktor 1 '(SF-1, NR5A1) ve DAX-1 (NR0B1) 'dir.

Klinik İzlem-3

- Görüntülemelerde her iki adrenal bez boyutunda küçülme görüldü.
- Adrenolökodistrofi için bakılan VLCFA (çok uzun zincirli yağ asitleri) normal ölçülmüştür. Bu yönelik yapılan ABCD1 gen analizi negatif sonuçlandı.

Klinik İzlem-4

Cinsiyet Gelişim Bozuklukları Paneli-4

Gene (Transkript)	Genomik Pozisyon	HGVS	Zigosite	ACMG Sınıflandırması
NROB1 (NM_000475/4)	chr:X:30326946	c.535C>T (p.Gln179Ter)	Hemizigot	Olası Patojenik (PVS1-PM2)

Yorum: *NROB1* geni OMIM veri tabanında adrenal hipoplazi ile ilişkilendirilmektedir. Saptanan varyant veritabanlarında bildirilmemiştir. ACMG kriterleri ile değerlendirildiğinde olası patojenik olarak değerlendirilmiştir. Hastanın klinik bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi ve genetik danışma alması önerilir.

X'e bağlı konjenital adrenal hipoplazi (DAX-1 defektine bağlı)

- X-linked konjenital adrenal hipoplazi NR0B1 (DAX1) genindeki patojenik mutasyonların neden olduğu X'e bağlı geğiş gösteren bir hastalıktır.
- NR0B1, adrenal korteks, gonadlar, hipotalamus ve hipofiz bezinde eksprese edilir.
- Patojenik mutasyonları olan erkek fetüsler, gebeliğin ilk trimesterinde adrenal korteksin anormal gelişimine sahiptir ve bu da kortizol ve aldosteron sekresyonunun bozulmasına neden olur.

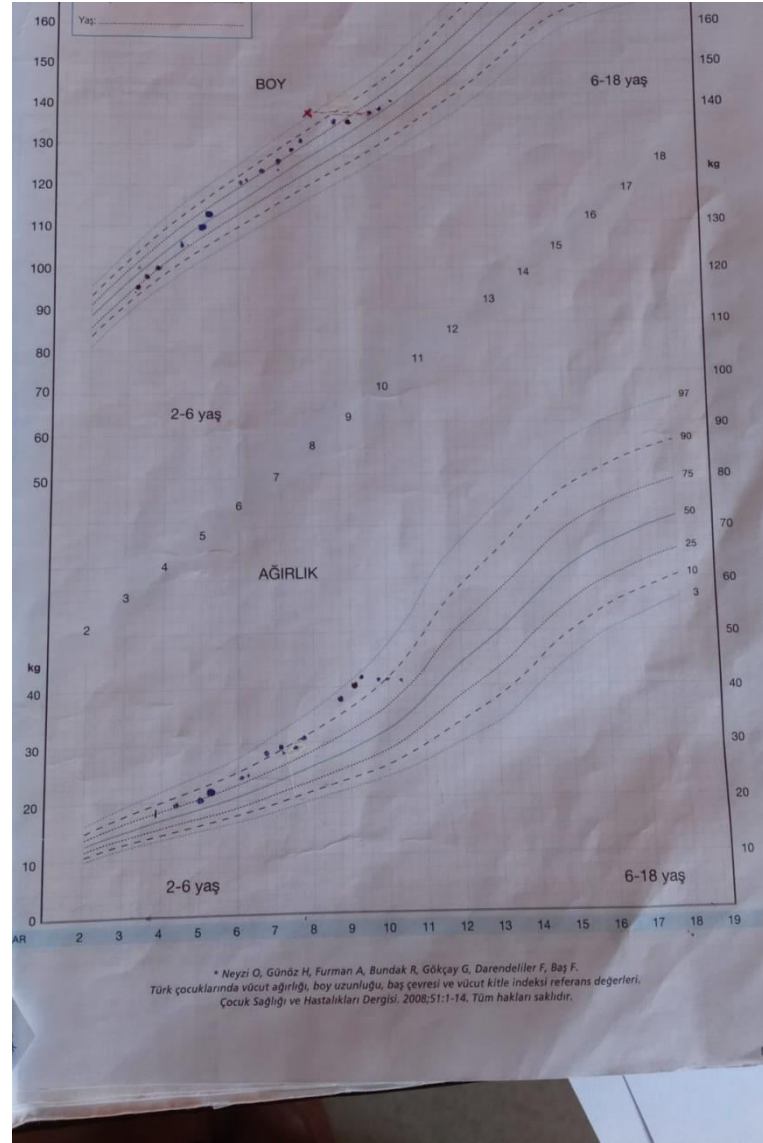
X'e bağlı konjenital adrenal hipoplazi (DAX-1 defektine bağlı)

- Hastaların çoğu yenidoğan döneminde ortaya çıksa da hastalığın başlangıç yaşı ve şiddeti değişebilir.
- Etkilenen erkeklerde prepubertal gonadal gelişim normaldir ancak hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki defekte bağlı olarak pubertal gelişim bozulur ve hipogonadizm gelişebilir.
- Androjen sekresyonundaki bozukluk nedeni ile testosteron ve androstenedion seviyeleri düşüktür.
- Nadiren büyüme hormonu eksikliği ve erken puberte yaşayan olgular da bildirilmiştir.

Adrenal yetmezlikte Tedavi

- Temel tedavi, yerine koyma
- Streste ve adrenal krizde tedaviye iv sıvı ve tuz eklenmesi oldukça önemli.
- Hedefimiz
 - Fizyolojik sıvı, elektrolit dengesini sağlamak
 - Normal fiziksel ve pubertal büyüme hedeflerini yakalamak
 - Hidrokortizon tedavisini optimize etmek

Klinik İzlem-4



Sonuç

- Konjenital adrenal hiperplazi fenotipi ile prezente olan, anne tarafında adrenal yetmezlik, hipogonadizm olan tüm erkek olgular X-linked konjenital adrenal hipoplazi açısından tetkik edilmelidir.
- Eşlik edebilecek büyüme hormonu eksikliği ve gecikmiş puberte açısından yakın izlem önem arz etmektedir.

- Teşekkür ederim..